^{14}C -L-DOPA のマウスでの吸収, 分布, 排泄とネコの線状体への取込み¹⁾

吉川正美, 佐藤善重
田辺製薬株式会社生物研究所²⁾

The Absorption, Distribution and Excretion of ^{14}C -L-DOPA in the Mouse and Uptake into the Cat Corpus Striatum¹⁾

MASAYOSHI YOSHIKAWA and YOSHISHIGE SATO

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received August 19, 1971)

Absorption, distribution and excretion of ^{14}C -DL- and ^{14}C -L-DOPA in mice were studied by whole-body autoradiography and liquid scintillation counting. The absorption of L-DOPA from the gastrointestinal tract was more rapid than that of DL-DOPA, the half-life being 14 min for the former and 11 min for the latter. The urinary and fecal excretion of the radioactivity was not significantly different between L- and DL-DOPA. The amount of radioactivity taken up by mouse brain was slightly more for L-DOPA than that DL-DOPA. When the mouse was treated with α -methyldopa, the uptake of ^{14}C -L-DOPA into the brain, especially into caudate nucleus, increased compared to that in untreated animal. The autoradiograms of cat brain 30 min after administration of ^{14}C -L-DOPA showed that the concentration of radioactivity in caudate nucleus and putamen was especially high but that in white matter was low.

The time-dependent autoradiograms of mouse that received ^{14}C -L-DOPA indicated a longer lasting accumulation of radioactivity in adrenal medulla. However, when the mouse was kept in a cold bath, the radioactivity accumulated in adrenal medulla decreased markedly.

錐体外路系神経疾患の治療薬として, L-DOPA が有効であることが Barbeau,³⁾ Cotzias⁴⁾ 等により認められた。それ以来, この薬物は Parkinsonism の新治療薬として注目をあびている。

^{14}C -DOPA の全身オートラジオグラフィに関する研究は Rossum,⁵⁾ Rosell⁶⁾ および Hammarström⁷⁾ らのものがある。

著者らは, ^{14}C -DL- および ^{14}C -L-DOPA を用いマウスでの吸収, 分布, 排泄を全身オートラジオグラフィならびに液体シンチレーションカウンターによる放射能測定法により検討するとともに, ネコの脳における放射能分布をマクロオートラジオグラフィで調べ, 二三の知見が得られたので報告する。

実 験 の 部

実験動物および試料 マウスにおける吸収, 分布, 排泄の実験には ddK 系の雄マウス (体重 20 g) を使用し, 胎盤および胎仔への取込み実験には同系の妊娠後期のマウス (体重 50—60 g) を用いた。一方, 脳内放射能分布の詳細を知るための実験には体重 1 kg の雌ネコを使用した。標識化合物は L-DOPA ($3\text{-}^{14}\text{C}$) および DL-DOPA ($2\text{-}^{14}\text{C}$) であり, これらはいずれも Radiochemical Centre Amercham, England から購入したものである。実

- 1) 全身オートラジオグラフィによる放射性化合物の生体内分布に関する研究 (第 29 報), 第 28 報: 大塚峯三, 佐久間眞理, 佐藤善重, *Radioisotopes*, **21**, 102 (1972).
- 2) Location: *Kawagishi, Toda-shi, Saitama*.
- 3) A. Barbeau, G.F. Murhy, T. Sourkes, *Science*, **133**, 1706 (1961).
- 4) G.C. Cotzias, *New. Eng. J. Med.*, **280**, 337 (1969).
- 5) J.M. Van Rossum, C.C.B. Wijffels, N.V.M. Rijntjes, *European. J. Pharmacol.*, **7**, 337 (1969).
- 6) S. Rosell, G. Sedvall, S. Ullberg, *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 265 (1963).
- 7) L. Hammarström, S. Ullberg, 未発表, S. Ullberg, 第 9 回日本アイソトープ会議講演要旨より, 化学の領域, 増刊 95 号, 77 P 南江堂。

験にはそれらを生理的食塩水に溶かして用いた。

マウスでの全身オートラジオグラフィ (全身 ARG) 経口投与の場合は、16 時間絶食したマウスに 40 mg/kg (2 μ Ci) の割合で胃ゾンデを用いて投与し、20, 60 分、6, 24 時間に -70° のドライアイス-アセトンに浸し、凍結殺処分した。一方、静脈内投与の場合は、尾静脈より 40 mg/kg (2 μ Ci) の割合で投与し、1, 20, 60 分、6, 24 時間、8 日に前記と同様の実験を行なった。おのおのの凍結動物はユング型マイクロトームで 40 μ の切片を作製し、 -15° のフリーザーで 2 夜乾燥した後、X 線フィルム (サクラタイプ-N) にコンタクトした。1 ケ月間冷暗所に放置した後、 20° で 8 分間現像し、次いで同温で 15 分定着してオートラジオグラム (ARGM) を得た。

妊娠マウスの ARGM $^{14}\text{C-L-}$ および $^{14}\text{C-DL-DOPA}$ を 40 mg/kg の割合で妊娠マウスの尾静脈に注射した後、1, 60, 360 分の時点で凍結全身切片をつくり、前記と同様の写真操作を行なって ARGM を得た。

投与量の差による分布の差異 $^{14}\text{C-DL-DOPA}$ の一定量 (2 μ Ci) に非放射性の DL-DOPA を加え、マウス一匹当たり、2 μ Ci/0.01 mg, 2 μ Ci/0.2 mg, 2 μ Ci/2 mg の割合で静脈内注射し、60 分後に常法にしたがい ARG を行なった。

組織内放射能の定量および消化管からの吸収 マウスの ARG の実験と同じ投与量で $^{14}\text{C-L-}$ および $^{14}\text{C-DL-DOPA}$ を経口投与し、5, 20, 60 分、2, 6 時間目に頸動脈より放血殺処分した後、肝、腎、心、筋、脳、肺、脾、胃、小腸、大腸、睪丸、副腎、脾を摘出した。消化管は、これを切開し、20 ml の生理的食塩水で 3 回洗浄して、洗液と内容物の放射能を未吸収のものとした。おのおのの組織に 10 倍量の 10N 塩酸：アルコール (1:9) を加え homogenize し、その遠沈上清液の 0.5 ml を 50% アルコール：トルエン系のシンチレータに入れ、液体シンチレーションカウンター (Aloka LSC-502 型) で放射能を測定した。

経口投与時のマウスの尿中、糞中排泄 前記と同じ投与量で $^{14}\text{C-L-}$ および $^{14}\text{C-DL-DOPA}$ を経口投与し、糞と尿を別々に採取できるケージに入れ 2 日間飼育した。尿は 4, 24, 48 時間目に採取し、0.05N 塩酸で一定量に希釈してその 0.5 ml を前記と同様に液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞は、24, 48 時間後に採取し、10 倍量の 10N 塩酸：アルコール (1:9) で homogenize し、その遠沈上清液の 0.5 ml の放射能を測定して排泄量を求めた。

胆汁排泄 16 時間絶食させた雄マウスの胆管にポリエチレン製カニューレを挿入し、40 mg/kg の割合で $^{14}\text{C-DL-DOPA}$ を経口投与して、2, 6, 24 時間後に排泄された胆汁を一定量に希釈し、その 0.5 ml について前記と同様に放射能を測定した。

ストレス時の副腎中放射能 $^{14}\text{C-DL-DOPA}$, 0.16 mg/kg (0.875 μ Ci) を 4 匹の雄マウスに静脈内注射し、そのうちの 2 匹を投与 24 時間後から 7 時間、次いで 48 時間後から 10 時間の 2 回金網ケージに入れ、 20° の水浴に浸しストレスをかけた。2 回目のストレスの終りに 2 匹のマウスを放血殺処分し、摘出した副腎中の放射能を測定した。

ネコおよびラットの脳内放射能分布 体重 1 kg の雌ネコの股間静脈に $^{14}\text{C-L-DOPA}$ (20 μ Ci) を 40 mg/kg の割合で投与し、3 分および 30 分後にエーテル麻酔をして、 -70° のドライアイス-アセトンに浸し凍結した。凍結動物の頸部を切断し、大脳の頭頂葉を上にして頭をステージに固定した。ライツ-1300 型マイクロトームを用いて厚さ 80 μ の切片を作製し、 -15° のフリーザーで 4 日間凍結乾燥後、30 日間の露出をして ARGM を作製した。一方、ラットについてはネコと同じ投与量で $^{14}\text{C-DL-DOPA}$ を静脈内注射して投与後 2 分と 20 分後の ARGM を作製した。

α -Methyldopa 投与時の $^{14}\text{C-L-DOPA}$ の分布 $^{14}\text{C-L-DOPA}$ (1 μ Ci, 1mg/kg) と DL- α -methyldopa (2 mg/kg) の生理的食塩水溶液および前述と同量の $^{14}\text{C-L-DOPA}$ と大過剰の DL- α -methyldopa (100 mg/kg) の同溶液 0.2 ml を雄マウス (体重 20 g) の尾静脈に注射した。投与後 60 分に凍結殺処分し、常法により ARGM を作製した。

結 果

雄マウスの全身 ARG

静脈内投与後の ARGM を Fig. 1-a, 2 に、経口投与後の ARGM を Fig. 3, 4 に示した。静脈内投与の場合は、投与直後に各組織中の放射能濃度は最高になり、その後すみやかに減少し、6 時間では副腎、消化管、脾臓を除く他の組織中にはほとんど認められなかった。投与後 20 分では DL 体よりも L 体の方が各組織中の放射能濃度は高かった。一方、経口投与時においては、投与後 20 分の時点で各組織の放射能濃度は最高を示し、分布様式は静脈内投与時と同様であった。20 分の ARGM によると DL 体よりも L 体の方が各組織の放射能濃度は高く、後者は前者に比べて、腸管からの吸収がすみやかであることを認めた。

a) 中枢神経系 脊髄および脳における放射能濃度はいずれの投与法でも全身の各組織内のそれよりも低かった。また、その取込み量は DL 体よりも L 体の方が多く、静脈内注射時では投与後 1 分に、経口投与時では 20 分ないし 1 時間にピークとなった。また脊髄神経節および交感神経節にも高い活性がみられた (Fig. 1-b)。

b) 肝臓、肺臓 いずれの投与法でも、肺より肝に取込みは多く、静脈内注射時では投与後 1 分に、経口投

与時では 20 分にピークとなり、以後徐々に減少した。静脈内注射後 6 時間の肝および肺には、ほとんど放射能はみられず、経口投与時のその時点では、わずかに肝に放射能が認められたに過ぎなかった。

c) 消化器系 静脈内注射後 1 分で消化管壁にかなり強い放射能が認められ、その後徐々に減少した。経口投与後 6 時間では、消化管内容物に、未吸収および胆汁排泄物と思われる放射能がみられた。また、唾液腺にも筋肉よりわずかに高い放射能が認められた。

Fig. 1-a. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Mice after *i.v.* Injection of ^{14}C -L-DOPA (40 mg/kg)

Fig. 1-b. Detail Autoradiogram of the Spinal Ganglia and Sympathetic Ganglia at 20 min after *i.v.* Injection of ^{14}C -L-DOPA

Fig. 2. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Mice after *i.v.* Injection of ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

Fig. 3. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Mice after Oral Administration of ^{14}C -L-DOPA (40 mg/kg)

Fig. 4. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Mice after Oral Administration of ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

d) 筋, 皮, 脂肪 静脈内注射時では投与直後に, 経口投与時では 20 分にピークとなった. いずれの時間も, 筋肉より皮ふに放射能が高く, 脂肪では低かった. 皮ふには比較的長く放射能が残留した.

e) 内分泌系 副腎髄質にはかなり高い放射能濃度がみられ, かつ投与後 8 日まで持続した (Fig. 1-a). また, 脳下垂体においては, 筋肉よりわずかに高い活性が認められた (Fig. 2).

f) 脾臓 脾臓における放射能は, 静脈内注射後 1 時間で DL 体および L 体のいずれも副腎髄質と同程度に高かった. 6 時間後ではその活性はかなり低くなったが, 肝よりは高かった.

g) 泌尿器系 静脈内注射時, 経口投与時のいずれも, 投与後短時間のうちに, 腎および膀胱尿にかなり高い放射能がみられた (Fig. 2,3).

h) その他の組織 睪丸における放射能濃度は, 脳と同程度に低く, 脾におけるそれは, いずれの ARGM でも筋肉と同程度でそれほど高くなかった. また, 血中の放射能は投与後短時間のうちには, 筋肉のそれよりわずかに高く, 6 時間後には筋肉と同程度でかなり低くなった.

妊娠マウスの ARGM

Fig. 5 に ^{14}C -DL-DOPA 投与時の ARGM を示した. 母体の放射能分布は雄マウスのそれときわめて良く類似しており, 胎仔への取込みは静注後 1 時間で母体の筋肉よりもわずかに高かった. L 体と DL 体では胎仔への取込みに大きな差はみられない. 胎仔における放射能分布は母体のそれと傾向が似ており, 中枢神経系への取込みは少なく, 副腎消化管壁には多かった.

Fig. 5. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Pregnant Mice after *i.v.* Injection of ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

投与量の違いによる分布の差異

Fig. 6 から観察されるように投与量の違いによる分布様式の差は、ほとんどみられず、全身の放射能濃度もあまり変らなかった。特に奏効器官として注目される脳での放射能濃度はいずれの投与量でも顕著な差異は認められなかった。

^{14}C -L- および ^{14}C -DL-DOPA の消化管からの吸収

Fig. 7 は消化管内の放射能残存量の時間的推移を片対数表をもって図示した。この薬物の消化管からの吸収はきわめて速く、L 体の消化管内半減期は 11 分、DL 体のそれは 14 分であった。投与後 2 時間で両化合物とも、約 90% が消化管から吸収された。

経口投与時の組織内放射能の定量

Table I に ^{14}C -L-DOPA 投与時の、Table II に ^{14}C -DL-DOPA 投与時の組織内放射能濃度を示す。表に示した値は、組織湿重量 1 g 中の放射能の投与量に対する百分率で表わした。投与後 20 分で消化管を除く各組織中の

Fig. 6. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Mice at 1 hr after *i.v.* Injection of ^{14}C -DL-DOPA (0.5 mg/kg, 10 mg/kg, 100 mg/kg)

放射能濃度は最高値を示し、以後すみやかに減少した。L 体においては 20 分の時点で肝、副腎、血漿、腎、肺、副睪丸、心、筋、脾、睪丸、脳の順に高かった。DL 体でもほぼ同じ傾向を示した。投与後 6 時間でほとんどの臓器は低い放射能濃度を示したが副腎だけは高い濃度を維持し、それは DL 体よりも L 体の方が高かった。また脳内に取込まれた放射能も L 体の方が多かった。

尿中、糞中排泄

^{14}C -L および ^{14}C -DL-DOPA をマウスに経口投与した際の尿中、糞中排泄放射能量を Fig. 8 に示した。投与後 4 時間までの尿中排泄量は L 体が 87.3%，DL 体が 84.9% であり 24 時間では両者とも約 95% の放射能が排泄された。一方、糞中排泄は 24 時間で前者は 3.1%，後者は 4.2% であった。

胆汁排泄

^{14}C -DL-DOPA 経口投与時の胆汁中の放射能排泄量を Fig. 9 に示した。排泄量は 6 時間で 0.7%，24 時間では約 1.5% でありきわめて少なかった。

ストレス時の副腎中の放射能

Table III の値は ^{14}C -放射能から換算した副腎中の ^{14}C -DOPA またはその代謝物の m mole 数である。コントロールのマウスでは平均 1.79×10^{-9} m mole、ストレスをかけたマウスでは 0.83×10^{-9} m mole と副腎中の ^{14}C -放

Fig. 7. Time-course of ^{14}C in Contents of Total Digestive Tract after Oral Administration of ^{14}C -DL- and ^{14}C -L-DOPA (40 mg/kg)
—○—: (DL-DOPA)
---○---: (L-DOPA)

TABLE I. ^{14}C -Contents in Various Tissues of Mice after Oral Administration of ^{14}C -L-DOPA (40 mg/kg)

	5 min (%/g)	20 min (%/g)	60 min (%/g)	2 hr (%/g)	6 hr (%/g)
Liver	3.56	6.75	2.10	0.28	0.13
Kidney	2.67	3.18	3.06	0.68	0.42
Heart	0.65	0.91	0.61	0.18	0.11
Muscle	0.32	0.82	0.55	0.19	—
Brain	0.08	0.32	0.21	0.12	0.08
Lung	—	1.75	1.01	0.18	0.01
Spleen	0.55	0.79	0.51	0.18	0.01
Adrenal	1.82	3.80	3.40	3.30	2.84
Testis	0.13	0.39	0.35	0.09	0.03
Epidymis	0.45	1.15	0.90	0.35	0.14
Stomach	16.70	4.96	3.81	0.68	0.28
Small intestine	7.38	1.44	1.36	0.88	0.10
Large intestine	0.26	0.29	0.43	0.30	0.30
Plasma	2.09	3.74	1.92	0.24	0.11

Each value represents the mean of 3—5 animals.

TABLE II. ^{14}C -Contents in Various Tissues of Mice after Oral Administration of ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

	5 min (%/g)	20 min (%/g)	60 min (%/g)	2 hr (%/g)	6 hr (%/g)
Liver	1.77	6.49	1.61	0.92	0.14
Kidney	1.75	10.60	5.77	4.90	0.64
Heart	0.34	1.18	1.15	0.90	0.12
Muscle	0.25	0.79	0.44	0.38	0.13
Brain	0.06	0.31	0.19	0.08	0.06
Lung	0.75	1.51	1.17	1.04	0.25
Spleen	0.20	1.38	0.75	0.78	0.17
Adrenal	1.02	3.62	3.05	2.43	1.68
Testis	0.05	0.32	0.32	0.30	0.13
Stomach	9.60	9.12	3.26	1.58	0.69
Small intestine	7.18	6.36	0.99	0.77	0.15
Large intestine	0.28	0.78	0.69	0.56	0.92
Plasma	1.42	3.79	2.19	0.89	0.14
Pancreas	1.19	6.28	6.53	5.00	—

Each value represents the mean of 2—4 animals.

TABLE III. Effect of the Stress upon Distribution of ^{14}C in Adrenal of Mouse after *i.v.* Injection of ^{14}C -DL-DOPA (0.16 mg/kg)

	Dose of ^{14}C -DOPA	Amount of ^{14}C -catecholamines at 55 hr after injection
Control-A	1.62×10^{-5} m mole	1.73×10^{-9} m mole
Control-B	1.62×10^{-5} m mole	1.84×10^{-9} m mole
Stress-A	1.62×10^{-5} m mole	0.50×10^{-9} m mole
Stress-B	1.62×10^{-5} m mole	1.16×10^{-9} m mole

Fig. 8. Cumulative Excretion of Radioactivity in Mice Urine and Feces after Oral Administration of ^{14}C -L- and ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

Each point represents the average of 4 animals.

- ▽— : feces (DL-DOPA)
- ...△... : feces (L-DOPA)
- : urine (DL-DOPA)
- ...○... : urine (L-DOPA)

において、それほど高くなかったが 30 分においては尾状核および被殻に高い放射能が認められた。またラットの脳における放射能分布は Fig. 11 に示した。図の [A] と [C] は投与後 2 分のもの、[B] と [D] は 20 分のものである。ラットについてもネコと同様に投与直後 [A] では尾状核への放射能の取込みは少なく 20 分後 [B] に高くなった。また、松果体 [C] および橋核 [D] にも高い放射能がみられた。

α -Methyldopa 投与時の ^{14}C -L-DOPA の分布

Fig. 12 の [A] は ^{14}C -L-DOPA (1 mg/kg) 単独、[B] は DL- α -methyldopa (2 mg/kg) と ^{14}C -L-DOPA (1 mg/kg)、[C] は DL- α -methyldopa (100 mg/kg) と ^{14}C -L-dopa (1 mg/kg) の静脈内注射時の ARGМ であり、いずれも投与後 60 分のものである。[A], [B], [C] のいずれも全身の放射能分布様式には大きな差はみられないが、[C] における脳内の放射能分布をみると、[A], [B] に比べて尾状核に高い放射能がみられた。

Fig. 9. Cumulative Excretion of Radioactivity into Bile after Oral Administration of ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

射能量は減少した。

ネコおよびラット脳内の放射能分布

Fig. 10 の [A] に静脈内注射後 3 分の、[B] に 30 分のネコ脳の ARGМ を示した。[A], [B] いずれも大脳および小脳の放射能は、白質よりも灰白質に高かった。また、大脳の線状体の放射能は投与後 3 分に

Fig. 10. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Cat Brain after *i.v.* Injection of ^{14}C -L-DOPA (40 mg/kg)

考 察

^{14}C -L- および ^{14}C -DL-DOPA のマウスにおける経口投与時の ARGGM, 特に投与後 20 分の時点のそれから, 前者の方が後者よりも消化管からの吸収がすみやかであることが推定された. このことは両者の腸管からの吸収実験によっても証明された. すなわち L 体の消化管内半減期は 11 分, DL 体のそれは 14 分であった. また ^{14}C -DOPA の脳内への取込みを経口投与時および静脈内投与時の ARGGM でみると, DL 体よりも L 体の方が高い取込みがみられ, このことは脳内の放射能の定量実験からも確められた. これは恐らく L 体が D 体よりも血液脳関門を通過しやすいためと思われる.

Fig. 11. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Rat Brain after *i.v.* Injection of ^{14}C -DL-DOPA (40 mg/kg)

Fig. 12. Autoradiogram showing the Distribution of Radioactivity in Mouse at 60 min after *i.v.* Injection both ^{14}C -L-DOPA and DL- α -methyldopa

また、この薬物の投与量の差による分布様式の違いをみると、放射エネルギーを一定にして非放射性の DL-DOPA を加えて、投与量を多くしても、分布様式ならびに各組織、特に脳内の放射能濃度は変らなかった。このことは、この薬物の脳への取込みは投与量に比例して増加することを示唆するものであろう。さらに、この薬物の排泄率は投与量を変えても大きな差はないことを示している。

また、DOPA decarboxylase inhibitor である DL- α -methyldopa の大過剰量 (100 mg/kg) と ^{14}C -L-DOPA (1 mg/kg) を同時にマウスに静脈内注射した際の放射能分布をみると、大脳の尾状核に高い放射能の取込みがみられた。このことは、この inhibitor により DOPA の脱炭酸反応が阻止され DOPA として脳に多く取込まれ、脳内で徐々に脱炭酸反応を受けて尾状核に放射能が取込まれたものと推定される。この尾状核の放射能は DL- α -methyldopa 少量添加時 (2 mg/kg) にはそれほど顕著に観察されなかった。したがって DL- α -methyldopa の inhibitor としての作用はかなり投与量を多くしないと効果が少ないものと思われる。J.M. van Rossum ら⁹⁾ は、やはり DOPA decarboxylase inhibitor である Ro-4-4602 を mongolian gerbils に投与し、大脳の尾状核に多量の放射能の取込みを観察している。ちなみに、inhibitor としての DL- α -methyldopa は、Ro-4-4602 よりも作用が小さいことを G. Bartholini ら⁸⁾ は報告している。

この薬物は初期で脾臓、消化管壁、皮ふに高い取込みがみられ、この分布様式は通常のアミノ酸のそれに類似している。しかしアミノ酸が投与後 48 時間以降でも全身に放射能が残留し、特に脾臓に多く取込まれる点においては、この化合物と非常に異なる。これはこの化合物が蛋白の構成成分として取込まれないことを示すものであろう。

^{14}C -DOPA 投与時の副腎への放射能取込みはきわめて興味深い。すなわち、かなり高濃度の取込みが髄質にみられ、それは投与後 8 日以降まで持続することを認めた。Rossel ら⁹⁾ は ^{14}C -L-DOPA 投与後 4 日でもこの部位に放射能が残存し、これを PPC で調べた所、ほとんどが ^{14}C -アドレナリンに変化しており、その内の少量が ^{14}C -ノルアドレナリンになっていることを報告している。この副腎髄質に貯留した放射エネルギーは水浴によるストレスでその濃度が $\frac{1}{2}$ に減少した。このことはストレスにより副腎髄質中のアドレナリンまたはノルアドレナリンがその部位より分泌され体内各部位に移行したものと考えられる。

一方、ネコの脳における放射能分布は 30 分の時点で尾状核および被殻に高い放射能が認められ、3 分の時点ではこれらの部位の放射能濃度は特に高くはなかった。また、ラットにおいても、同様の事実が観察された。佐野⁹⁾ は人脳内のカテコールアミンの定量を行っており、特に尾状核および被殻に高い dopamine を検出しており、それらの部位における DOPA の量は他の部位とはそれほど変わらず低い値であることを報告している。したがって、これらの線状体における高い放射能は ^{14}C -DOPA の代謝物である ^{14}C -dopamine に由来するものと考えられる。Parkinson 患者の尾状核等の dopamine は正常人のそれに比較して減少していることが O. Hornykiewicz ら¹⁰⁾ により報告されている。 ^{14}C -DOPA の投与によりそれらの部位に放射能の顕著な取込みがみられることは、基底核に不足している dopamine を補う意味から興味あることと思われる。

また、DOPA が中枢神経系以外、マウスの脊髄神経節に貯留することを Hammarström ら⁷⁾ が認めているがわれわれもマウスで同様の結果を得ることができ、さらにネコでの実験でこれを確認した。¹¹⁾ その薬理的意義を明らかにすることは、興味あることと思われる。

結 論

マウスに ^{14}C -DOPA を経口投与した場合の消化管内半減期は L 体が 11 分、DL 体が 14 分であった。また脳内へのこの薬物の取込みは、DL 体よりも L 体の方が多く、かつ投与量に比例して取込まれると推論された。またネコおよびラット脳内のオートラジオグラムから、投与後 20—30 分に尾状核および被殻に高度の放射能がみられた。さらにマウスを用いた実験で、DOPA decarboxylase の inhibitor である α -methyldopa の大過剰で処理し

8) G. Bartholini, A. Pletscher, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 323 (1969).

9) I. Sano, T. Gamo, T. Kakimoto, K. Taniguchi, M. Takesada, K. Nishinuma, *Biochim. Biophys. Acta*, **32**, 586 (1959).

10) O. Hornykiewicz, *Deutsch. Med. Wschr.*, **87**, 1807 (1962).

11) 佐藤善重, 吉川正美, 杉原重孝, 第 3 回薬物代謝と薬効・毒性 シンポジウム講演要旨集 27 (1971) (昭和 46 年 11 月 19 日, 於福岡)

た場合、尾状核に顕著な放射能の局在がみられた。

経口投与後 20 分における放射能分布は、肝、副腎、血漿、腎、肺、副睾丸、心、筋、脾、睾丸、脳の順に高かった。また副腎髄質中の放射能は投与後 8 日以降まで貯留した。この放射能は水浴によるストレスでその濃度が約 $\frac{1}{2}$ に減少した。

一方、経口投与時におけるこの化合物または代謝物の排泄は尿中に 24 時間で 94%、糞中に 3—4% であった。また胆汁排泄は同時点で 1.5% であった。

この化合物投与後、妊娠マウスの胎仔にもかなりの放射能が取込まれた。

付 記

本論文の成果に、一部、1971 年 4 月 7 日に日本薬学会が受付けた進藤英世らの論文 (*Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2490, (1971)) の成果と重複する部分がある旨、日本薬学会より連絡を受けたが、本論文の成果は同氏の成果にかかわらず全く独立に得られたものであることを付記する。

謝辞 終りにのぞみ、終始御鞭撻を賜りました当生物研究所長 阿部久二博士に深謝いたします。また実験に御協力頂きました大沢政江氏に厚く御礼申し上げます。